临床研究

宫颈低度鳞状上皮内瘤变与Ki-67阳性指数的相关性

黄敏华
广东省阳春市中医院妇产科，广东 阳春 529600

摘要：目的 研究宫颈低度上皮内瘤变(CIN Ⅰ)与细胞增殖指数(Ki-67)阳性指数的相关性。**方法** 选取我院妇科门诊100例宫颈活检诊断为宫颈低度上皮内瘤变的患者，同时检测免疫组化Ki-67，未经任何治疗，半年后病理活检及免疫组化检测Ki-67。前后病理及免疫组化Ki-67结果比对，统计患者的转变情况。**结果** 首次宫颈活检诊断为CIN Ⅰ的患者有100例，同时检测患者Ki-67阳性指数。将100例CIN Ⅰ患者按Ki-67阳性率分为3个区间，阳性率小于3%的88例，3%~10%的10例，大于10%的2例，差异有统计学意义(P<0.05)。Ki-67阳性率小于3%的患者第2次活检病理显示病情基本无进展，3%~10%的10例患者有8例发展为CIN Ⅱ，大于10%的2例患者全部发展为CIN Ⅲ。**结论** Ki-67阳性指数直接决定宫颈低度鳞状上皮内瘤变患者的转归，阳性指数越高越容易发展为CIN Ⅱ或CIN Ⅲ。

关键词：宫颈；低度鳞状上皮内瘤变；中度鳞状上皮内瘤变；重度鳞状上皮内瘤变；增殖指数；阳性指数

Relationship between cervical CIN I and the positive index of Ki-67

HUANG Minhua
Department of Ggynaecology and obstetrics, Yangchun hospital of traditional Chinese medical, Yangchun 529600, China

Abstract: Objective To explore correlation of cervical low-alcohol intraepithelial neoplasia (CIN I) with positive index Ki-67. **Methods** A total of 100 patients with cervical hypothelial neoplasm were diagnosed of cervical biopsy in our hospital. The immunohistochemical ki-67 was detected with no treatment. The histopathological biopsy and immunohistochemical detection ki-67 were examined in 6 months. The pathologic biopsy and immunohistochemical ki-67 results were compared. **Results** In the first cervical biopsy, 100 patients were diagnosed of CIN Ⅰ. The ki-67 positive index was detected. According to the positivity rate, 100 cases of CIN Ⅰ were divided into 3 Ki-67 ranges:88 cases were less than 3%, 10 cases in 3%~10% and 2 cases were more than 10% (P<0.05). Patients with a positive rate less than 3% in the second biopsy showed no progress of disease. Eight cases in 3%~10% were developed for CIN Ⅱ. 2 cases in group of more than 10% were developed for CIN Ⅲ. **Conclusion** Ki-67 positive index can decide the cervical low-alcohol intraepithelial neoplasia outcome of patients. The high positive index make it develop for CIN II or CIN III.

Keyword: cervical; low-alcohol intraepithelial neoplasia; moderate squamous intraepithelial neoplasia; severe squamous intraepithelial neoplasia; Ki-67; positive index

目前国内针对宫颈低度鳞状上皮内瘤变(CIN Ⅰ)[1]和免疫组化项目细胞增殖指数的相关性研究比较少[2]，本课题重点针对宫颈低度鳞状上皮内瘤变结合免疫组化细胞增殖指数(Ki-67)展开研究，借助于Ki-67单一项目来监测CIN Ⅰ[3]，通过检测宫颈活检中的异型鳞状上皮的阳性指数，结合临床随访跟踪，从而掌握其疾病的转归，有利于更精确地了解病变发展的情况，指导临床提前做出临床干预和治疗，及时为宫颈癌前病变提供确切的诊断和治疗依据。现报道如下：

1 资料与方法

1.1 一般资料

2014年1月~2016年10月在本院确诊宫颈低度鳞状上皮内瘤变的患者共100例，检测患者Ki-67。纳入标准：宫颈活检病理诊断为CIN Ⅰ的患者，年龄18~45岁，已婚或有性生活史成年女性。排除标准：6个月后不配合复诊的病患者，无法取得联系的患者。

试剂：广州安恺立生产的Ki-67；仪器：安必平免疫修复仪；病理设备：取材台、脱水机、包埋机、切片机、摊片仪、染色机。

1.2 检测方法

(1)宫活检诊断为CIN Ⅰ的患者，同时按免疫组化操作规程进行检测Ki-67；(2)将Ki-67阳性指数分3个区间，0%~3%、3%~10%、大于10%；(3)6个月后患者同部位取材宫颈活检及检测免疫组化Ki-67；(4)前后病理结果比对，统计患者的转变情况。

1.3 观察指标

Ki-67阳性区间；观察二次宫颈活检取材后，有无发热、出血等及其他不良反应；于术后1周妇检复查恢复情况。

收稿日期:2017-04-30
作者简介:黄敏华,主治医师,E-mail: 1319631297@qq.com

1.4 统计学方法

采用SPSS17.0软件，对Ki-67指数在不同阳性区间的计数资料比较采用卡方分析，并进行两两比较，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 二次病理活检结果及Ki-67阳性指标

首次宫颈活病理免疫组化Ki-67小于3%的88例，其二次病理活检结果均为CIN Ⅰ(88%)。

首次病理活检Ki-67为3%~10%的10例，其中8例患者二次病理活检为CIN Ⅰ，2例CIN Ⅱ。首次病理活检Ki-67大于10%的2例，2例患者二次病理活检为CIN Ⅲ。经卡方检验，不同Ki-67阳性区间的患者例数差异有统计学意义($P<0.05$)，且在不同Ki-67阳性区间内，CIN Ⅰ患者的转归差异有统计学意义($P<0.05$，表1)，阳性区间越高越容易发展为CIN Ⅱ或CIN Ⅲ。

表1 宫颈CIN Ⅰ患者二次宫颈活检病理结果(n)

Ki-67阳性区间	n	CIN Ⅰ	CIN Ⅱ	CIN Ⅲ
0%~3%	88	88	0	0
3%~10%	10	8	2	0
>10%	2	0	0	2
P	<0.05			

2.2 安全性与随访观察

经过二次宫颈活检，病理回报为CIN Ⅰ，均要求患者定期复查；病理回报为CIN Ⅱ和CIN Ⅲ的患者均按妇科诊疗常规处理，行宫颈锥切手术治疗，并要求术后定期复查。观察二次宫颈活检取材后，少量阴道出血，3 d后均没有发热、出血现象，于术后1周妇检复查，所有患者均恢复术前状态。

3 讨论

宫颈活检是两癌筛查阳性的诊疗方法之一，作为宫颈癌前诊断的重要手段，已被大多数国内医院所采用[3]。高危人类乳头瘤病毒感染(HPV)感染患者在宫颈活检之前，妇检时需要对宫颈1-12点肉眼观察，主要指标包括光滑度，颜色以及颈管粘膜表面情况等，使用3%冰醋酸擦拭宫颈表面，发现异常时才确定活检位置。病理回报CIN Ⅰ的患者，大部分不需要任何治疗，可以消退或无进展，只要少数患者会进展为CIN Ⅱ或CIN Ⅲ[4]。研究表明，CIN Ⅰ的患者与HPV密切相关，一旦感染此类病毒，宫颈上皮从外向内，宫颈鳞状上皮逐渐被感染，浅表上皮细胞很容易被HPV病毒侵蚀，从而形成挖空样细胞改变，核逐逝增大，甚至出现核膜不规则改变[5]。本研究主要针对宫颈CIN Ⅰ的患者检测细胞增殖指数Ki-67，同时随访CIN Ⅰ的患者，进行二次病理活检和Ki-67检测来监测患者病情的进展，通过联合病理活检和免疫组化的临床手段监测CIN Ⅰ患者。

高危HPV感染的途径十分复杂，多有不洁性交史，一旦感染后，高危HPV主要潜伏在宫颈上皮内，在体质下降时，尤其是经期前后，抵抗力明显下降，给病毒复制和繁殖生长，随着时间的推移，病毒载量达到一定的程度，导致核增大，核膜不规则，宫颈鳞状上皮细胞挖空样改变或凋亡[6]。Ki-67免疫组化染色可将大部分G0期以外的细胞标记[7]，因而也被称为细胞的增殖指数，Ki-67的阳性率越高，说明处于增殖期周期的细胞比例越高，细胞生长越快。在病理报告中，常常使用Ki-67阳性细胞的比例，来表达细胞增殖状态，肿瘤细胞的分裂减慢，细胞周期相对正常延长，处于增殖期的细胞数量增多，利用这个特性，免疫组化检测Ki-67标记，就很容易检测到肿瘤细胞的存在，肿瘤细胞与正常细胞区别主要表现在阳性细胞的比例不一样[8]。在正常组织中，绝大部分细胞处于非增殖状态，所以Ki-67阳性细胞比例极低，小于3%。本课题针对宫颈上皮内病变细胞，使用Ki-67标记，来识别正常细胞与异常细胞，通过检测病人宫颈上皮细胞的Ki-67阳性指数，来判断疾病的转归[9]。

CIN Ⅰ的病理诊断主要是宫颈上皮下1/3区域的鳞状上皮细胞核变大、轻度异型性改变，局灶出现挖空细胞形成，大多数伴有高危HPV病毒感染的存在[10]。因部分高危HPV病毒感染阳性患者，经过一段时间后会自行转阴，相对应的的宫颈CIN Ⅰ患者具有自限的趋向。对于高危HPV病毒感染持续阳性患者，必须定期复查，检测手段有液基细胞学筛查，HPV检测、HPV E6/E7 mRNA检测、宫颈活检等[11]。本课题所选取的病例为CIN Ⅰ患者，采用活检标本检测Ki-67的阳性率，通过对不同的阳性率分类观察和复检，发现Ki-67的阳性率越高，患者转归越差，阳性率高的患者会向CIN Ⅱ或CIN Ⅲ发展。通过这项研究表明，临床医生对CIN Ⅰ患者定期活检并检测Ki-67，可以很好地指导用药及采取必要的治疗手段[12]。精确地阻断宫颈癌的发生，同时也可以防止过度治疗。对Ki-67阳性指数小于5%的CIN Ⅰ患者采取观察和随访的方式。检测到Ki-67阳性指数大于10%的CIN Ⅰ患者，及时采取必要的LEEP术宫颈锥切等手术，尽早地预防宫颈癌的发生[13]。

Ki-67已广泛用作标记细胞增殖状态的抗原之一，在增殖活跃的细胞中表达Ki-67[14]。Ki67表达与乳腺癌的发生、发展有关，也作为一个不良预后因素，对乳腺癌的诊断治疗及预后评价有重要的参考价值[15]。Ki-67被认为涉及细胞增殖的维持，然而其发挥功能的机制尚未清楚。研究资料表明Ki-67增殖指数高低

与肿瘤的分化程度、浸润转移以及预后密切相关，是肿瘤研究中一种重要的参考依据[16]。

宫颈CIN Ⅰ患者结合Ki-67增殖指数，可以很好地监测病情的发展和转归，精确检测到CIN病变细胞的代谢活性，从源头控制宫颈癌的发生，很好地阻断病变细胞的进一步恶化[17-20]。从而保护妇女的健康和提高妇女的生活质量，减少宫颈癌的发生和预防过度治疗的出现，值得在临床上推广应用。

参考文献:

[1] 丁 丁, 孔为民, 韩 超. 阴道镜下多点活检联合宫颈管搔刮诊断高度麟状上皮内病变的临床价值分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(4): 495-6, 499.

[2] 郭艳敏, 周梅香. p16、Ki-67在宫颈上皮内病变中的表达及意义[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(2): 105-7.

[3] 殷 艳, 韦业平, 黄 燕, 等. HPV分型检测在宫颈细胞学阴性妇女宫颈病变诊断中的临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(3): 281-4.

[4] 范丰田, 安百芬, 袁启霞. 子宫颈人乳头瘤病毒感染与宫颈癌的相关性[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2017, 11(1): 81-4.

[5] 吕建民, 张家义, 朱 成, 等. 宫颈CIN病变特点及不同病理学检查的价值探讨[J]. 中华全科医学, 2014, 12(10): 1624-6.

[6] 韩 婷. 液基薄层细胞学检查、HPV-DNA检测、阴道镜检查在宫颈癌早期诊断中的临床应用价值分析[J]. 中国现代医生, 2017, 55(1): 44-6.

[7] 郭艳敏, 周梅香. p16、Ki-67在宫颈上皮内病变中的表达及意义[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(2): 105-7.

[8] 赵子龙, 杨 勇, 任玉峰. P16、Ki-67在宫颈上皮内病变的研究[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(6): 1374-5.

[9] 文雪梅, 陈 瑛, 李 婷, 等. 白花蛇舌草对宫颈癌细胞增殖、凋亡及Ki-67表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3): 561-3.

[10] 胡 晨, 王丽君, 吴江平. 高危型人乳头瘤病毒检查对异常子宫颈细胞学的评价作用[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(4): 252-5.

[11] 余 杨, 邹晶晶. 高危型人乳头瘤病毒和Th细胞因子与宫颈病变的关系及意义[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(1): 78-80.

[12] 王 平, 刘 珊, 程 波, 等. cyclin D1过表达对子宫颈鳞状细胞癌SiHa细胞增殖及上皮间质转化的影响[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(3): 187-92.

[13] 邓 云. LEEP术治疗宫颈癌前病变的有效性[J]. 世界临床医学, 2017, 11(1): 118-20.

[14] 邓 丽, 梁青松, 邓琳琳. 宫颈鳞状细胞癌组织uPA、VEGF、Ki-67的表达在预测新辅助化疗远期疗效中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(18): 4506-7.

[15] 刘 卓, 李晓凤, 张美云. Apaf-1和Ki-67在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(2): 133-6.

[16] 谢慧君, 袁明明, 王伟伟, 等. 宫颈癌新辅助化疗前后Survivin、VEGF和Ki-67的表达及临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(19): 81-3, 87.

[17] 刘 嵘, 李 天, 何 泓, 等. 宫颈癌新辅助化疗前后uPA、VEGF和Ki-67的表达及其临床意义[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2013, 42(6): 712-4.

[18] 封全灵, 王红丽, 张 毅, 等. 宫颈癌患者外周血中髓源抑制细胞比例变化及CD73的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2014, 49(4): 476-9.

[19] 陈 玮, 赵 涌. p63和Ki67在CIN及宫颈癌组织中的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(2): 273-5.

[20] 金瑞英, 周坚红. 宫颈细胞学阴性患者高危型HPV含量与CIN2及更高级别病变的相关性[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(3): 233-6.